



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/00, 9/12	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/27959 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Juli 1998 (02.07.98)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/07062</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 16. Dezember 1997 (16.12.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 53 969.2 20. Dezember 1996 (20.12.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FREUND, Bernhard [DE/DE]; Karl-Domdey-Strasse 28, D-55435 Gau-Algesheim (DE). ZIERENBERG, Bernd [DE/DE]; Goethestrasse 1, D-55411 Bingen am Rhein (DE).</p> <p>(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, A Patente, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BA, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HU, ID, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, YU, europäisches Patent (AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>	
<p>(54) Title: NEW AQUEOUS MEDICAMENT PREPARATIONS FOR THE PRODUCTION OF PROPELLENT GAS-FREE AEROSOLS</p> <p>(54) Bezeichnung: NEUE WÄSSERIGE ARZNEIMITTELZUBEREITUNGEN ZUR ERZEUGUNG TREIBGASFREIER AEROSOLE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to medicament preparations in the form of aqueous solutions for the production of propellant gas-free aerosols.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittelzubereitungen in Form von wässrigen Lösungen zur Herstellung treibgasfreier Aerosole.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Neue wässrige Arzneimittelzubereitungen zur Erzeugung treibgasfreier Aerosole

Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittelzubereitungen in Form von wässrigen Lösungen zur Erzeugung treibgasfreier Aerosole für die Inhalation.

Die Anwendung von Dosieraerosolen ist in den letzten 20 Jahren fester Bestandteil bei der Therapie obstruktiver Lungenerkrankungen, insbesondere von Asthma, gewesen. Überlicherweise wurden als Treibgase Fluorchlorkohlenwasserstoffe eingesetzt. Nachdem das ozonschädigende Potential dieser Treibgase erkannt worden war, wurden vermehrt Anstrengungen unternommen, Alternativen hierzu zu entwickeln. Als eine Alternative bietet sich die Entwicklung von Verneblern an, bei denen wässrige Lösungen pharmakologisch aktiver Stoffe unter hohem Druck so versprüht werden, daß Nebel inhalierbarer Teilchen entstehen. Der Vorteil dieser Vernebler ist, daß auf den Einsatz von Treibgasen völlig verzichtet werden kann.

Solche Vernebler sind beispielsweise in der PCT-Patentanmeldung WO91/14468 beschrieben, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird. Bei den dort beschriebenen Verneblern werden wirkstoffhaltige Lösungen definierter Volumina unter Anwendung hoher Drücke durch kleine Düsen versprüht, so daß inhalierbare Aerosole mit einer mittleren Teilchengröße zwischen 3 und 10 Mikrometer entstehen. Eine weiterentwickelte Ausführungsform der oben genannten Vernebler ist in der PCT/EP96/04351 beschrieben. Der in Figur 6 dargestellte Vernebler trägt das Warenzeichen Respimat®.

Überlicherweise sind die zur Inhalation bestimmten Arzneistoffe in einer wässrigen oder ethanolischen Lösung gelöst, wobei je nach den Lösungseigenschaften der Wirkstoffe auch Lösungsmittelgemische aus Wasser und Ethanol geeignet sind.

Weitere Bestandteile des Lösungsmittels sind neben Wasser und/oder Ethanol gegebenenfalls weitere Cosolventien, ebenfalls kann die Arzneimittelzubereitung Geschmackstoffe und weitere pharmakologische Hilfsstoffe enthalten.

Beispiele für Cosolventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester,

Cosolventien sind dazu geeignet, die Löslichkeit von Hilfsstoffen und gegebenenfalls der Wirkstoffe zu erhöhen.

Der Anteil des gelösten Arzneistoffes an der fertigen Arzneimittelzubereitung beträgt zwischen 0.001 und 30 % - vorzugsweise zwischen 0.05 und 3 %, insbesondere 0.01 bis 2 % (Gewicht/Volumen). Die maximale Konzentration des Arzneistoffes ist abhängig von der Löslichkeit im Lösungsmittel und von der erforderlichen Dosierung zur Erzielung der gewünschten therapeutischen Wirkung.

Als Arzneistoffe in der neuen Zubereitungen können alle Substanzen verwendet werden, die für die inhalative Anwendung geeignet sind und in dem vorgegebenen Lösungsmittel löslich sind. Von besonderem Interesse sind Arzneistoffe zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.

Es handelt sich demnach insbesondere um Betamimetica, Anticholinergika, Antiallergika, Antihistaminika und um Steroide sowie Wirkstoffkombinationen davon.

In Reihenuntersuchungen wurde nun gefunden, daß die eingangs beschriebenen Vernebler bei der Verwendung von wässrigen Arzneimittellösungen (überlicherweise wird bidestilliertes oder entmineralisiertes (Ionenaustauscher) Wasser als Lösungsmittel eingesetzt. Sprühanomalien aufweisen können. Diese Sprühanomalien stellen sich als eine Veränderung des Sprühbildes des Aerosols dar, mit der Konsequenz, daß im Extremfall aufgrund der veränderten mittleren Tröpfchengrößenverteilung (Veränderung des lungengängigen Anteils des Aerosols) eine exakte Dosierung der zu applizierenden Einzeldosis für den Patienten nicht mehr gewährleistet ist. Diese Sprühanomalien stellen sich besonders dann ein, wenn der Vernebler intervallartig, beispielsweise mit Ruhepausen von ca. 3 und mehr Tagen zwischen den Einzelbetätigungen betrieben wird. Möglicherweise sind diese Sprühanomalien, die im Extremfall bis zu einem Ausfall des Gerätes führen können, auf mikroskopische Ablagerungen im Bereich des Düsenausgangs zurückzuführen.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß diese Sprühanomalien nicht mehr auftreten, wenn die zu versprühenden wässrigen Arzneimittelzubereitungen eine definierte wirksame Menge eines Komplexbildners, insbesondere von EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure) bzw. deren Salze. Die erfindungsgemäßen wässrigen Arzneimittelzubereitungen enthalten als Lösungsmittel Wasser.

gegebenenfalls kann zur Erhöhung der Löslichkeit bis zu 70 % (v/v, bevorzugt zwischen 30 und 60 % (v/v) Ethanol zugesetzt werden.

Weitere pharmakologische Hilfsstoffe wie beispielsweise Konservierungsmittel insbesondere Benzalkoniumchlorid, können zugesetzt sein. Die bevorzugte Menge an Konservierungsstoff, insbesondere an Benzalkoniumchlorid liegt zwischen 8 und 12 mg/100 ml Lösung.

Geeignete Komplexbildner sind solche die pharmakologisch verträglich sind, insbesondere solche die bereits arzneimittelrechtlich zugelassen sind. Besonders geeignet sind EDTA, Nitrilotriessigsäure, Zitronensäure und Ascorbinsäure wie auch deren Salze. Besonders bevorzugt ist das Dinatriumsalz der Ethylendiamtetraessigsäure.

Die Menge an Komplexbildner wird so gewählt, daß eine wirksame Menge an Komplexbildner zugesetzt wird, so daß keine Sprühanomalien mehr auftreten.

Für den Komplexbildner Na-EDTA liegt die wirksame Menge zwischen 10 und 1000 mg / 100 ml Lösung, insbesondere zwischen 10 und 100 mg/ 100ml Lösung. Der bevorzugte Bereich der Menge an Komplexbildner beträgt zwischen 25 und 75 mg / 100 ml Lösung, insbesondere zwischen 25 und 50 mg/100 ml Lösung.

Die nachfolgend genannten Verbindungen können prinzipiell als Wirkstoff oder Wirkstoffkombination in der erfindungsgemäßen wässrigen Arzneimittelzubereitung verwendet werden. In Einzelfällen kann es zur Verbesserung der Löslichkeit erforderlich sein, entweder einen höheren Gehalt an Ethanol oder aber einen Lösungsvermittler einzusetzen.

Tiotropiumbromid, 3-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]oct-6-en-bromid

Als Betamimetika:

Bambuterol	Bitolterol	Carbuterol	Formoterol
Clenbuterol	Fenoterol	Hexoprenalin	Procaterol
Ibuterol	Pirbuterol	Salmeterol	Tulobuterol
Reproterol	Salbutamol	Sulfonterol	Terbutalin

- 4 -

1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,
erythro-5'-Hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-
on,
1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butyl-amino)ethanol,
1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyan-5-fluorphenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol.

Als Anticholinergika:

Ipratropiumbromid

Oxitropiumbromid

Trospiumchlorid

Benzilsäure-N- β -fluorethylnortropinestermethobromid

Als Steroide:

Budesonid

Beclometason (bzw. das 17,21-Dipropionat)

Dexamethason-21-isonicotinat

Flunisolid

Als Antiallergika:

Dinatriumcromoglicat

Nedocromil

Epinastin

Beispiele für Steroide, die als Wirkstoff in der erfindungsgemäßen
Arzneimittelzubereitung verwendet werden können sind:

Seratrodast

Pranlukast

Butixocort

Deflazacort

Fluticasone

Mometasone furoate

Beclomethasone, Douglas

Ciclometasone

Fluocortin butyl

Deflazacort

Ciclometasone

Mycophenolate mofetil

Zileuton

Budesonide

Promedrol

Tipredane

Icomethasone enbutate

Cloprednol

Halometasone

Alclometasone

Alisactide

- 5 -

Prednicarbate	Hydrocortison-butytratpropionat
Tixocortol-pivalate	Alclometasone-dipropionate
Lotrisone	Canesten-HC
Deprodone	Fluticasone-propionate
Methylprednisolone-Aceponate	Halopredone-acetate
Mometasone	Mometasone-furoate
Hydrocortisone-aceponate	Mometasone
Ulobetasol-propionate	Aminoglutethimide
Triamcinolone	Hydrocortisone
Meprednisone	Fluorometholone
Dexamethasone	Betamethasone
Medrysone	Fluclorolone acetonide
Fluocinolone acetonide	Paramethasone-acetate
Deprodone Propionate	Aristocort-diacetat
Fluocinonide	Mazipredone
Difluprednate	Betamethasone valerate
Dexamethasonisonicotinat	Beclomethasone-Dipropionate
Fluocortoloncapronat	Formocortal
Triamcinolon-Hexacetonide	Cloprednol
Formebolone	Clobetason
Endrisone	Flunisolide
Halcinonide	Fluazacort
Clobetasol	Hydrocortison-17-Butyrat
Diflorasone	Fluocortin
Amcinonide	Betamethasone Dipropionate
Cortivazol	Betamethasonadamantoat
Fluodexan	Trilostane
Budesonide	Clobetasone
Demetex	Trimacinalon Benetonid
9.alpha.-chloro-6.alpha.-fluoro-11.beta.17.alpha.-dihydroxy-16.alpha.-methyl-3-oxo-1,4-androstadiene-17.beta.-carboxylic acid-methylester-17-propionate.	

Weitere besonders geeignete Wirkstoffe zur Herstellung von wässrigen Arzneimittelnzubereitung für die inhalative Anwendung sind:

β -Sympatico-mimetica;
z. B. Fenoterol, Salbutamol, Formoterol, Terbutalin;

Anticholinergica; z. B. Ipratropium, Oxitropium, Thiotropium; Steroide; z. B. Beclomethason dipropionat, Budesonid, Flunisolid; Peptide; z. B. Insulin; Schmerzmittel; z. B. Fentanyl.

Es versteht sich von selbst, daß falls erforderlich solche pharmakologische verträgliche Salzformen eingesetzt werden, die sich in dem erfindungsgemäßen Lösemittel lösen.

Im Nachfolgenden wird der Vorteil der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitung durch Beispiele näher erläutert.

Als Arzneistofflösung wurde Ipratropiumbromidlösung ($c = 333 \text{ mg}/100 \text{ ml}$) mit den pH-Wert 3.4 und dem Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid ($c = 10 \text{ mg}/100 \text{ ml}$) verwendet. Die getesteten Lösungen enthielten entweder kein EDTA bzw. EDTA in der Konzentration $c = 0.1 \text{ mg}$, 1 mg , 50 mg und $75 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ als Dinatriumsalz.

Für den Test wurden jeweils unbenutzte Respiratgeräte (technische Daten: Volumen der applizierten Arzneimittelzubereitung ca. $15 \mu\text{l}$, Druck ca. 300 bar, 2 Strahlen impaktiert aus zwei Düsenöffnungen der Größe $5 \times 8 \mu\text{m}$) eingesetzt. Der Abhubmodus wurde für den Test so gelegt, daß die Geräte 5mal betätigt, dann 3 Tage ruhten, anschließend wieder 5mal betätigt wurden und in diesen Intervallrhythmus weiter betrieben wurden. In jeder Meßreihe kamen 15 Geräte zur Untersuchung, die Ergebnisse bzgl. Sprühanomalien sind in der Tab. 1 zusammengestellt.

Tab. 1

Versuchs Nr.	Konzentration von EDTA in $\text{mg}/100 \text{ ml}$	Anzahl der Geräte mit Sprühanomalien	getesteter Zeitraum in Tagen
1	0 $\text{mg} / 100 \text{ ml}$	2	20
2	0 $\text{mg} / 100 \text{ ml}$	5	9
3	0.1 $\text{mg} / 100 \text{ ml}$	5	6
4	1 $\text{mg} / 100 \text{ ml}$	6	6
5	50 $\text{mg} / 100 \text{ ml}$	0	200
6	50 $\text{mg} / 100 \text{ ml}$	0	200
7	75 $\text{mg} / 100 \text{ ml}$	0	200
8	75 $\text{mg} / 100 \text{ ml}$	0	200

- 7 -

- Formulierungsbeispiele (für Fenoterol und Ipratropium bromid)

Bestandteile	Zusammensetzung in mg/100 ml
Fenoterol	833,3 mg
Benzalkoniumchlorid	10,0 mg
EDTA*	50,0 mg
HCl (1n)	ad pH 3.2

Bestandteile	Zusammensetzung in mg/100 ml
Ipratropium bromid	333,3 mg
Benzalkoniumchlorid	10,0 mg
EDTA*	50,0 mg
HCl (1n)	ad pH 3.4

In Analogie zu den obigen Beispielen wurden folgende Lösungen hergestellt.

Wirkstoff	Konzentration mg/100 ml	Benzalkonium- chlorid	EDTA*	Lösungsmittel
Berotec	104-1667	10 mg	50 mg	Wasser
Atrovent	83-1333	10 mg	50 mg	Wasser
Berodual				
(Atrovent)	42-667	10 mg	50 mg	Wasser
(Berotec)	104-1667	10 mg	50 mg	Wasser
Salbutamol	104-1667	10 mg	50 mg	Wasser
Combivent				
(Atrovent)	167-667	10 mg	50 mg	Wasser
(Salbutamol)	833-1667	10 mg	50 mg	Wasser
Ba 679 Br	4-667	10 mg	50 mg	Wasser
(Tiotropium- bromid)				
BEA 2108 Br	17-833	10 mg	50 mg	Wasser
Oxivent	416-1667	10 mg	50 mg	Wasser

*In Form des Dinatriumsalzes

Für die Wirkstoffe sind abhängig von der Dosis pro Hub und ihrer Löslichkeit ein Konzentrationsbereich von 10 mg bis 20 000 mg/100 ml denkbar. Die angegebenen Dosierungen berechnen sich auf der Grundlage einer therapeutisch wirksamen Einzeldosierung von ca. 12 Mikroliter pro Hub. Bei einem geänderten Volumen der Einzeldosierung können sich die Wirkstoffkonzentrationen der Arzneimittelzubereitung ändern.

Für den Komplexbildner (beispielhaft DiNa-EDTA) liegt der Konzentrationsbereich zwischen 10 bis 1000 mg/100 ml (abhängig ebenfalls vom pH-Wert der Lösung). Der bevorzugte Bereich liegt zwischen 25 mg bis 100 mg/100 ml.

Die Menge von Benzalkoniumchlorid sollte im Bereich von 8 bis 12 mg / 100 ml liegen.

Die Lösungen wurden mit 0.1 bzw. 1N HCl auf einen pH von 3.2 bzw. 3.4 eingestellt. Alle Konzentrationsangaben beziehen sich auf 100 ml fertige Wirkstofflösung.

Patentansprüche

- 1) Wässrige Arzneimittelzubereitung in Form einer Lösung zur Erzeugung treibgasfreier Aerosole für die Inhalation enthaltend einen pharmakologisch aktiven Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelzubereitung einen Komplexbildner enthält.
- 2) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff zur inhalativen Anwendung bestimmt ist, insbesondere zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
- 3) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus der Gruppe Betamimetica, Anticholinergica, Antiallergika und/oder Antihistaminika ausgewählt ist.
- 4) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus der Gruppe
Fenotrol, Ipratropium bromid, Berotec, Atrovent, Berodual, Salbutamol, Combivent, Salbutamol, Ba 679 Br, BEA 2108 Br, Oxivent ausgewählt ist.
- 5) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Komplexbildner Nitrilotriessigsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure oder deren Salze ist.
- 6) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Komplexbildner EDTA oder dessen Salze ist.
- 7) Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des Komplexbildners zwischen 10 und 100 mg/100 ml Lösung beträgt.
- 8) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des Komplexbildners zwischen 25 und 75 mg beträgt.
- 9) Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff ein Konservierungsmittel ist.

- 10) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Konservierungsstoff Benzalkoniumchlorid ist.
- 11) Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelzubereitung bis zu 70 % (v/v) Ethanol enthält.
- 12) Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie den Wirkstoff in einer Konzentration von 0.001 bis 2 g/100 ml Lösung enthält.
- 13) Arzneimittelzubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und Geschmacksstoffe enthält.
- 14) Verwendung von wässrigen Arzneimittelzubereitungen zur Erzeugung treibgasfreier Aerosole für die Inhalation, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelzubereitung einen Komplexbildner enthält.
- 15) Verwendung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus der Gruppe Betamimetica, Anticholinergica, Antiallergika und/oder Antihistaminika ausgewählt ist.
- 16) Verwendung nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus der Gruppe

Fenotrol, Ipratropium bromid, Berotec, Atrovent, Berodual, Salbutamol, Combivent, Salbutamol, Ba 679 Br, BEA 2108 Br, Oxivent ausgewählt ist.
- 17) Verwendung nach Anspruch 14 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß der Komplexbildner Nitrilotriessigsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure oder deren Salze ist.
- 18) Verwendung nach Anspruch 14 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Komplexbildner EDTA oder dessen Salze ist.

- 19) Verwendung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des Komplexbildners zwischen 25 und 75 mg beträgt.
- 20) Verwendung nach einem der Ansprüche 14 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelzubereitung bis zu 70 % (v/v) Ethanol enthält.
- 21) Verwendung nach einem der Ansprüche 14 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß sie den Wirkstoff in einer Konzentration von 0.001 bis 2 g/100 ml Lösung enthält.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.